

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da imunossenescência no desfecho da COVID19.

Pesquisador: Ana Maria Caetano de Faria

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 40208320.3.1001.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.445.955

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que terá como participantes indivíduos admitidos nos ambulatórios ou hospitais parceiros da proposta e que testarem positivos para COV-2 pelo teste molecular, e também indivíduos negativos que serão o grupo controle do estudo. Em Belo Horizonte (MG), o hospital parceiro é o Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves da UFMG. Em Governador Valadares, a unidade de recrutamento será o Hospital da UNIMED-GV e, em São Paulo será o Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

A proponente descreve que a atual pandemia de COVID19 é um grande desafio para a ciência por vários motivos. Um deles é o padrão dos grupos de risco que atinge indivíduos com co-morbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade) e idosos. De fato, doenças inflamatórias crônicas podem comprometer a resposta imune e o envelhecimento é associado a várias alterações imunológicas que tornam os idosos mais suscetíveis a infecções. No entanto, no Brasil, 25% das mortes por COVID19 ocorrem em indivíduos < 60 anos e sem as doenças listadas como de risco em outros países. Por outro lado, nem todos os idosos desenvolvem a forma grave da doença.

HIPÓTESE: A hipótese deste estudo é que o declínio na função imunológica observado em idosos (inflamação resultante do aumento da secreção de citocinas inatas, declínio na função de células

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.445.955

TCD4+ reguladoras aumento da frequência de células TCD8+ e T CD4+ exaustas/senescentes, disbiose da microbiota intestinal e alterações no repertório de anticorpos) têm um papel crítico no desencadeamento da hiper-inflamação que resulta em danos nos pulmões e na microcirculação com o desencadeamento síndrome respiratória grave (SARS) e da COVID-19 grave nessa população. Além disso, propomos que indivíduos residentes em uma área endêmica de várias doenças infecciosas crônicas (Governador Valadares, MG, Brasil) teriam aumentado a suscetibilidade ao desenvolvimento de formas graves de COVID-19 em idade mais precoce devido a um fenótipo de envelhecimento acelerado observado nessa área. Indivíduos com o perfil de senescência acelerada, em geral, teriam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento da forma grave da doença.

METODOLOGIA: Trata-se de um estudo transversal, no qual serão recrutados 150 indivíduos positivos para SARS-Cov-2 (os negativos serão o nosso grupo controle) de ambos os sexos de duas faixas etárias (adultos de 20 a 60 anos e idosos > 60 anos), residentes na área urbana de Governador Valadares e nas cidades de Belo Horizonte e São Paulo.

-Serão selecionados os indivíduos que forem positivos para o teste molecular (RT-PCR) para SARS-Cov2 e estes serão divididos em 4 grupos de estudo: adultos ou idosos com as formas leve/moderada ou grave da COVID-19. Os indivíduos que aceitarem participar da pesquisa deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

-Os indivíduos responderão o questionário de anamnese clínica, sócio-econômica e nutricional aplicados pelos médicos e nutricionistas da equipe.

-O indivíduo passará para a coleta de medidas antropométricas e coleta de 40mL de sangue periférico e receberá vasilhame e instruções para colher uma amostra de fezes em casa e entregá-la no retorno para receber o resultado.

-O sangue será processado tendo a porção celular (células mononucleares) será separada e utilizada para: 1) avaliação das características fenotípicas dos linfócitos T e B (perfil de imunossenescência e de imunorregulação) descritas nos objetivos pela técnica de citometria de fluxo; extração do RNA para avaliação do repertório de imunoglobulinas; 3) extração do DNA para avaliação da metilação (determinação da idade epigenética). O soro será utilizado para medida de anticorpos para SARSCov2 e para testes bioquímicos, o plasma será utilizado para medida do perfil de citocinas/quimiocinas inflamatórias e anti-inflamatórias (inflammaging) pela técnica de Luminex. Exames bioquímicos como hemograma, leucograma, medida de Proteína C Reativa, Dímero D também serão realizados. As fezes serão utilizadas para os testes parasitológicos e para a

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

microbiota intestinal (por sequenciamento do DNA extraído). (...)

CRITÉRIO DE INCLUSÃO: Serão incluídos todos os indivíduos maiores de 20 anos atendidos nas unidades parceiras do projeto que apresentarem confirmação para a presença do Cov-2 e que aceitem participar do estudo por meio da assinatura do TCLE. Alguns indivíduos que foram negativos no teste de PCR para SARS-Cov2 serão também incluídos como controle do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar como o perfil imunológico relacionado ao envelhecimento impacta no desfecho da COVID19 de modo a tornar essa população mais susceptível ao agravamento da doença para poder identificar biomarcadores que possam permitir um diagnóstico precoce dessa forma grave da doença. Para isso serão avaliados os seguintes parâmetros na população estudada: 1) o perfil de ativação linfócitos T e B, identificar se essas células apresentam maior grau de envelhecimento/ exaustão celular, se mantem a capacidade de proliferação e de diferenciação em células reguladoras, bem como na atividade das células reguladoras; 2) o perfil de citocinas/quimiocinas inflamatórias (inflammaging) no plasma dos pacientes infectados, e o balanço com as citocinas anti-inflamatórias; 3) o repertório de imunoglobulinas nos indivíduos em diferentes faixas etárias e com diferentes desfechos da doença; 4) as diferenças no perfil de composição da microbiota intestinal entre os diferentes grupos; 5) as comorbidades inflamatórias associadas ao perfil de imunossenescência e sua correlação com o desfecho da COVID-19. 5) Por fim, tentar encontrar um biomarcador de resposta imune que possa ser utilizado como critério de diagnóstico e prognóstico da doença. **OBJETIVO SECUNDÁRIO:** Produzir um banco de dados com os resultados de todas as análises realizadas no projeto para facilitar a interpretação dos resultados globais e auxiliar em pesquisas futuras envolvendo a imunossenescência e os perfis imunológicos relacionados a ela e correlacionados com infecções virais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O sangue será coletado por profissional treinado que usará jaleco, luvas e máscara. Todo o material utilizado para a coleta é estéril e descartável. A coleta de sangue pode causar leve dor local podendo, em alguns casos, levar à formação de pequenos hematomas locais e discreto sangramento. Poderão ocorrer outros tipos de desconforto como tonturas e desmaios, ou desconfortos psíquicos como ansiedade e medo. Isto será levado em conta no momento da coleta e, caso seja necessário, será providenciada uma coleta na posição deitada para evitar qualquer tipo de desconforto, constrangimento ou aborrecimento. Medidas de biossegurança serão adotadas em

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

todos os procedimentos realizados neste projeto visando salvaguardar o coletor de qualquer possibilidade de contaminação e também evitar injúria ao paciente no ato da coleta de sangue por punção venosa. Serão observadas medidas de segurança também para acidentes cortantes ou perfurantes e os riscos de contaminação são minimizados com a realização de antissepsia do ponto de punção, assepsia das mãos entre o atendimento dos pacientes e imunização ativa contra tétano, difteria e hepatite B para todos os profissionais de saúde envolvidos neste projeto.

BENEFÍCIOS A participação da pessoa como voluntária não será remunerada. Um benefício imediato da participação será a realização gratuita do teste diagnóstico por RT-PCR para SARS-Cov2 com resultado a ser informado em 2-3 dias. Para os indivíduos de Governador Valadares, será fornecido gratuitamente o resultado do exame parasitológico de fezes. Além disto, todas as avaliações realizadas inclusive o perfil inflamatório do plasma, o perfil celular de imunossenescência, o perfil da microbiota intestinal e a predição da idade biológica (epigenética) dos indivíduos analisados serão disponibilizadas ao final do estudo, mediante solicitação de quem se interessar, para o informar ao indivíduo sobre seu estado de saúde. Além disto, a participação de cada um será fundamental para descobrirmos os fatores de risco relacionados à infecção pelo SARS-Cov-2 e para a busca de novas medidas de controle dessa pandemia e de outras infecções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo em que os participantes irão responder o questionário de anamnese clínica, sócio-econômica e nutricional aplicados por médicos e nutricionistas da equipe, passarão por coleta de medidas antropométricas e ainda fornecerão amostras biológicas (sangue e fezes) para o estudo. Haverá ainda coleta de informações clínicas dos pacientes, sendo mencionado no Formulário de Informações Básicas que esses dados serão coletados pelos médicos dessas instituições que fazem parte da equipe do projeto. Início do recrutamento de participantes previsto para fevereiro de 2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- Folha de rosto assinada pelo Diretor do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) - UFMG
- Formulário de Informações Básicas
- Parecer consubstanciado aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Bioquímica e Imunologia, ICB-UFMG
- Termo de Anuência do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.445.955

- Termo de Compromisso da Universidade Federal de Juiz de Fora-Campus Governador Valadares
- Parecer do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão (NEPE) Hospital Risoleta Tolentino Neves
- Termo de anuência da Fiocruz-BH Instituto René Rachou
- Termo de anuência da Universidade de São Paulo
- Carta de aprovação do projeto e concessão de recurso financeiro do patrocinador MSD Investigator Initiated Studies Program Review Committee (MISP-RC)
- Termo de Constituição de Biorrespositório com assinaturas
- TCUD assinado
- Projeto completo, contendo apêndice com questionário de frequência alimentar

A versão atual do protocolo, de resposta à diligência inclui:

- TCLE para o participante
- TCLE para o responsável por participante incapaz de dar o seu consentimento
- TCLE para o grupo controle
- Carta resposta ao COEP, explicitando as alterações realizadas para atendimento à pendências, como: complementação em itens no TCLE para maior clareza de procedimentos, de riscos e direitos, inclusão de texto no TCLE solicitando autorização para acesso a dados de prontuário, inclusão de TCLE para adultos incapazes contendo informação de direito a retirada do consentimento quando recuperar as condições de realizar a decisão, inclusão de TCLE específico para controles (não infectados).

As alterações foram cuidadosamente destacadas nos TCLEs, contemplando as pendências solicitadas, excetuando-se a inclusão de email dos pesquisadores responsáveis.

Recomendações:

- Nos TCLEs, inserir email para contato com dos pesquisadores responsáveis.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, o projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.445.955

emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1537837.pdf	30/11/2020 11:20:46		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_COVID_Imunossenescencia_Contr.pdf	30/11/2020 00:06:29	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_COVID_Imunossenescencia_Resp.pdf	30/11/2020 00:06:06	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_COVID_Imunossenescencia_V2.pdf	30/11/2020 00:05:40	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Outros	Carta_CEP_UFMG_Nov_2020.pdf	30/11/2020 00:04:47	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Outros	Termo_Biorrepositorio.pdf	18/11/2020 15:14:36	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Anuencia_Unimed.pdf	18/11/2020 15:12:03	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	18/11/2020 15:11:33	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Anuencia_IIER.pdf	17/11/2020 16:46:00	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Parecer_Projeto_Pesquisa_Ana_Faria_2020.pdf	17/11/2020 16:43:29	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Anuencia_UFJF.pdf	17/11/2020 16:33:45	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.445.955

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Parecer_Risoleta_Impacto_Imunossensibilidade.pdf	17/11/2020 16:33:02	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Declaração do Patrocinador	Patrocinador_60383_Faria_Committee_Decision Letter.pdf	17/11/2020 16:30:28	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Anuencia_FIOCRUZ_BH.pdf	17/11/2020 16:28:04	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCDU_Projeto_COVID_Nov_2020.pdf	17/11/2020 16:25:04	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Declaração de concordância	Termo_Anuencia_USP.pdf	17/11/2020 16:16:16	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito
Brochura Pesquisa	Protocolo_de_pesquisa_17_Nov_20.pdf	17/11/2020 16:12:49	Ana Maria Caetano de Faria	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

BELO HORIZONTE, 08 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br